

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Mai 2001 (31.05.2001)

PCT

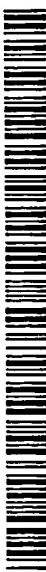
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/37817 A1**

- |  |   |   |
|--|---|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :          | A61K 9/48   | (72) Erfinder; und  |
| (21) Internationales Aktenzeichen:                               | PCT/CH00/00616  | (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TOMKA, Ivan [CH/CH]; Schaffhauserstrasse 219, CH-8057 Zürich (CH). ENGEL, Dieter, Wolfgang [DE/CH]; Eschenstrasse 38, CH-8702 Zollikon (CH). BROCKER, Erich [CH/CH]; Lerchenfeldstrasse 38, CH-9533 Kirchberg (CH). MÉNARD, Rico [CH/CH]; Tobelhofstrasse 26, CH-8702 Zollikon (CH). |
| (22) Internationales Anmeldedatum:                               | 16. November 2000 (16.11.2000)  |   |
| (25) Einreichungssprache:  | Deutsch   |   |
| (26) Veröffentlichungssprache:                                   | Deutsch   | (74) Anwälte: WENGER, René usw.; Hepp, Wenger & Ryffel AG, Friedtalweg 5, CH-9500 Wil (CH).   |
| (30) Angaben zur Priorität:                                      | 99811071.2 19. November 1999 (19.11.1999) EP                          | (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,   |
| (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): | GREITHER, Peter [DE/CH]; Rätenbergstrasse 26, CH-9533 Kirchberg (CH). |   |

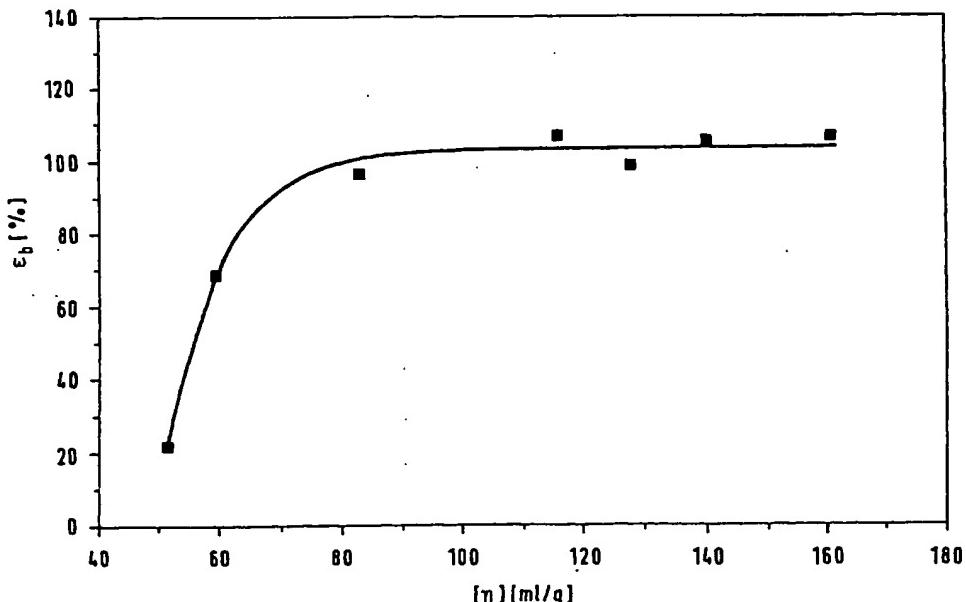
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A MOULDED BODY CONTAINING STARCH

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM HERSTELLEN EINES STÄRKE ENTHALTENDEN FORMKÖRPERS



**WO 01/37817 A1**



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a moulded body containing starch and to a homogenised material containing starch or a moulded body produced from the same. The inventive method is carried out in such a way that the value of the Staudinger index of the resulting material is at least 40 ml/g, which guarantees a strain at break of the extruded material of at least 100 % at encapsulation temperature. Soft capsules with a one-piece capsule cover in particular can be produced from this material in a rotary die process.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US,  
UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**Veröffentlicht:**

— Mit internationalem Recherchenbericht.

- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- (57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Stärke enthaltenden Formkörpers und eine homogenisierte Stärke enthaltende Masse bzw. einen daraus hergestellten Formkörper. Das Verfahren wird derart durchgeführt, dass der Wert des Staudinger-Index der damit hergestellten Masse mindestens 40 ml/g beträgt. Ein solcher Wert des Staudinger-Index gewährleistet eine Bruchdehnung des extrudierten Materials von wenigstens 100 % bei Verkapselungstemperatur, womit Weichkapseln mit einteiliger Kapselhülle im Rotary-Die-Prozess besonders bevorzugt hergestellt werden können.

**VERFAHREN ZUM HERSTELLEN EINES STÄRKE ENTHALTENDEN FORMKÖRPERS**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines Stärke enthaltenden Formkörpers, eine homogenisierte, Stärke enthaltende Masse und eine Vorrichtung zum Herstellen einer Weichkapsel gemäss der Oberbegriffe der unabhängigen Ansprüche.

Formkörper aus biologisch abbaubaren Materialien sind aus Gründen des Umweltschutzes schon seit längerem von ausserordentlichem Interesse. Als Folge der BSE-Problematik gewinnen insbesondere Kapseln mit einer Kapselhülle aus gelatinefreien Materialien für die Verabreichung pharmazeutisch wirksamer Substanzen an Bedeutung.

In einer Reihe von Publikationen wird die Herstellung von Steckkapseln aus Stärke beschrieben, wie z.B. in EP 118 240 und US 4,738,724. Die Steckkapseln werden als zweiteilige Hülle im Spritzgussverfahren vorfabriziert und, gegebenenfalls nach Zwischenlagerung, mit hochviskosen oder festen Wirksubstanzen gefüllt. Aufgrund von Undichtigkeiten der Steckverbindung eignen sich Steckkapseln nicht für niedrigviskose Flüssigkeiten. Zudem ist der Herstellungsprozess einer gefüllten Steckkapsel aufwendig und kostspielig, da die Arbeitsschritte Herstellen und Füllen der Kapselhülle getrennt voneinander vorgenommen werden.

Für flüssige, im weitesten Sinne pumpbare Kapselinhaltstoffe haben sich Kapseln mit einer einteiligen Kapselhülle aus Gelatine durchgesetzt, die in kontinuierlichen, automatisierbaren Verfahren hergestellt werden können. Die Herstellung der Kapsel-

hülle und das Füllen derselben geschieht dabei in einem einzigen Arbeitsschritt. In diesen kontinuierlichen, 1-Schritt-Verfahren werden Formteile gefertigt, aus denen die Kapselhülle während und nach dem Füllen durch Verschweissen der Aussenkanten der Formteile zusammengefügt werden. Die Formteiltfertigung geschieht entweder mittels auseinander- und zusammengehender Formen, wie z.B. im Norton-, Banner und Schering-Prozess oder mittels rotierender Formwalzen, wie es z.B. im Rotary-Die-Prozess und im Accogel-Verfahren verwirklicht ist ("Die Kapsel" Fahrig/Hofer-Herausgeber, Stuttgart, 1983; Lachmann/Liebermann/Kanig, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy"; Third Edition, Philadelphia 1986). Das Füllen erfolgt mit Hilfe von Dosierpumpen, die eine definierte Menge Wirksubstanz während des Ausstanzens und Verschweissens der Formteile zur Bildung einer einteiligen Kapselhülle abgeben. Das Verschweissen, d.h. die Ausbildung der Nähte erfolgt generell durch Druck und Wärme. Die Herstellkosten sind gegenüber der Herstellung von zweiteiligen Steckkapseln erheblich reduziert.

US 5,342,626 beschreibt die Herstellung von Kapseln im Rotary-Die-Prozess, wobei das Kapselhüllmaterial aus Carrageenan, Mannan-Gums, wie z.B. Galacto- und Glucomannanen, Gelan bzw. Mischungen untereinander besteht. Diese makromolekularen pflanzlichen Biopolymere sind jedoch aus Kostenüberlegungen inakzeptabel, da die Rohstoffe zu teuer sind.

Der Herstellungsprozess für einteilige Kapseln stellt an das Kapselhüllmaterial eine Reihe von Anforderungen. Eine der Hauptvoraussetzungen ist die Fähigkeit des Kapselhüllmaterials hoch-elastische "endlose" Bänder mit einer ausreichenden Festigkeit auszubilden. Die Kapselhülle muss sich bei Bedarf im Magendarmtrakt rasch lösen, um die Wirksubstanzen freisetzen zu können. Das Kapselhüllmaterial muss verschweißbar sein. Die Moleküle

des die Formteile bildenden Materials, insbesondere die Makromoleküle des Polymeren, sollten sich an der Nahtstelle idealerweise durchdringen, um eine ausreichende Stabilität der Nahtstelle zu gewährleisten. Gelatine erfüllt all diese Bedingungen in nahezu idealer Weise und konnte als Material für einteilige Kapselhülle bislang nicht ersetzt werden.

Unter Verfügbarkeits- und Kostenkriterien ist Stärke auch für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen ein wünschenswertes Ausgangsmaterial.

Die Herstellung von Stärkefilmen wurde schon mehrfach beschrieben, die Kombination von Eigenschaften, die ein solcher Stärkefilm zur Herstellung einteiliger Kapselhüllen aufweisen muss, wurde bis anhin jedoch nicht offenbart.

EP 474 705 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Stärkeformkörpern durch Extrusion einer Stärkeschmelze. Die Stärkeschmelze enthält Stärke mit einem Amylosegehalt über 50 % und Zuschlagstoffen. Aus der Schmelze wird vor, während und/oder nach dem Extrudieren das Wasser durch Anlegen von Unterdruck entfernt. Die aus diesem Material extrudierten Folien weisen eine Bruchdehnung zwischen 80 und 200% auf. Hochamylosehaltige Stärken sind als Kapselhüllmaterial nicht geeignet, da die Tendenz der Amyloseketten zur Retrogradation einem schnellen Auflösen der Kapselhülle entgegensteht.

EP 0 397 819 offenbart ein Verfahren zum Herstellen thermoplastisch verarbeitbarer Stärke, wobei der kristalline Anteil in der Stärke unter 5% liegt. Das Verfahren besteht im Mischen nativer Stärke mit mindestens 10 Gew.% eines Zuschlagstoffes, welcher einen Löslichkeitsparameter von mindestens  $30,7 \text{ (MPa)}^{1/2}$  besitzt. Die Mischung wird unter Wärmezufuhr in einem Tempera-

turbereich zwischen 120°C und 220°C in eine Schmelze überführt. Der Wassergehalt der Stärke wird bereits in der Schmelze auf unter 5% reduziert. Die Molmasse der eingesetzten Stärke ist vor der Überführung in den thermoplastischen Zustand grösser als 1 000 000 Dalton, bevorzugt zwischen 3 000 000 Dalton und 10 000000 Dalton. Dieses Verfahren liefert zwar eine thermoplastische Stärke mit guter Verarbeitbarkeit zu Formkörpern, welche eine ausreichende Festigkeit aufweisen, die Bruchdehnung der mit dieser thermoplastischen Stärke hergestellten Formkörper erreicht jedoch nur Werte zwischen 40 und 55%. Die Elastizität der Stärkefilme ist damit für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen in kontinuierlichen Verfahren zu gering und führt zu einem Reissen der Formteile bei der Herstellung bzw. zu Rissen in der fertigen Kapsel. Auch zeigt der Stärkefilm nicht die Verschweissbarkeit bzw. Nahtfestigkeit, die den Qualitätsanforderungen, die an einteilige Kapselhüllen gestellt werden, genügt.

EP 304 401 beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung geformter Gegenstände aus Stärke. Die dazu notwendige thermoplastische Stärkeschmelze wird aus einer vorbehandelten Stärke hergestellt. Die Destrukturierung (Zerstörung der kristallinen Bereiche) der nativen Stärke und die anschliessende Homogenisierung (Überführen in den thermoplastischen Zustand) findet jeweils bei Temperaturen zwischen 120°C und 190°C in einem geschlossenen Gefäss mit einem Wassergehalt zwischen 10 und 20% statt. Die Bruchdehnung der nach diesem Verfahren hergestellten Stärkefilme ist für die Produktion einteiliger Kapselhüllen nicht ausreichend. Die Stärkefilme zeigen darüber hinaus auch eine unzureichende Verschweissbarkeit und Nahtfestigkeit.

EP 0 542 155 offenbart biologisch abbaubare Formmassen, die sich unter anderem zur Filmherstellung eignen. Die Formmassen enthalten neben thermoplastisch verarbeitbaren Stärke Zellulosederi-

vate. Die Bruchdehnung übersteigt den Wert von 85 % jedoch nicht, was für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen in kontinuierlichen Verfahren nicht ausreicht. Die Verschweissbarkeit der Filme ist unbefriedigend. Viele der in EP 542 155 offenbarten Polymerblends enthalten Substanzen, die für pharmazeutische Anwendungen und für Nahrungsmittel nicht zugelassen sind.

WO 97/35537 offenbart mittels rotierender Formwalzen hergestellte einteilige Kapseln, die gelierte Stärke enthalten. Das teilweise Anlösen der Filmoberfläche hat sich in der Herstellung einteiliger Kapseln in Bezug auf Transport- und Druckstabilität als nachteilig erwiesen (beim Herausdrücken der Kapseln aus den Blisterverpackungen). Die Kapselhüllen werden dadurch im Bereich der Nahtstelle zu weich und zu flexibel.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Vermeidung der Nachteile des Standes der Technik.

Insbesondere besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin gelatinefreie Formkörper und ein Verfahren zu ihrer Herstellung bereitzustellen. Es sollen insbesondere Stärkekapseln mit einteiliger Kapselhülle bereitgestellt werden.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, einen Stärke enthaltenden Film bereitzustellen, welcher zu einteiligen Kapselhüllen mittels halbkontinuierlicher oder kontinuierlicher Verfahren, insbesondere mittels des Rotary-Die-Prozess, verarbeitet werden kann.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, einen Stärkefilm zur Herstellung der Kapselhülle bereitzustellen, der bei herrschenden Verarbeitungsbedingungen während des Verkapselungsvorgangs eine Bruchdehnung von mindestens 100% aufweist.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, Stärkefilme mit guter Verschweissbarkeit bereitzustellen.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, Stärkekapseln mit einteiliger Kapselhülle bereitzustellen, welche nach einer Lagerdauer von wenigstens einem Jahr weder Undichtigkeiten zeigen, noch Veränderungen der Auflösungsgeschwindigkeit der Kapselhülle.

Diese Aufgaben werden gelöst durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche.

Insbesondere werden sie gelöst durch ein Verfahren zum Herstellen eines Stärke enthaltenden Formkörpers, insbesondere einer Weichkapsel mit einteiliger Kapselhülle, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst

- a) Überführung einer Mischung enthaltend mindestens eine Stärke, Wasser, und mindestens einen organischen Weichmacher, unter Erhitzen und Kneten in eine thermoplastisch verarbeitbare, vorzugsweise homogenisierte, Masse in einer ersten Verarbeitungseinrichtung;
- b) gegebenenfalls Herstellen eines lagerfähigen Zwischenproduktes, insbesondere eines Granulates nach Abkühlen der in Schritt a) erhaltenen Masse und nachfolgendes Überführen des Zwischenproduktes in eine thermoplastisch verarbeitbare Masse in einer zweiten Verarbeitungseinrichtung;
- c) Herstellen wenigstens eines Materialsstranges, insbesondere eines extrudierten Films, am Ausgang der ersten oder gegebenenfalls zweiten Verarbeitungseinrichtung,
- d) Umformen des Materialstranges zu einem Formkörper in einem kontinuierlichen oder intermittierenden Formverfahren;
- e) gegebenenfalls Trocknen des Formkörper,
- f)

wobei die Schritte a) bis c) derart durchgeführt werden, dass in Schritt d) der Staudinger-Index [ $\eta$ ] der Stärke in der den Materialstrang bildenden Masse einen Wert von nicht weniger als 40 ml/g, bevorzugt mindestens 50 ml/g und noch bevorzugter mindestens 80 ml/g aufweist. Noch bessere Eigenschaften werden erhalten, wenn der Staudinger-Index der Stärke einen Wert von grösser oder gleich 100 ml/g hat. Die vorteilhaftesten Eigenschaften werden erhalten mit einem Wert des Staudinger-Index der Stärke von grösser oder gleich 130 ml/g. Der Staudinger-Index darf einen maximalen Wert von 1000 ml/g nicht übersteigen. In einer vorteilhaften Ausführungsform übersteigt der Staudinger-Index 700 ml/g und noch bevorzugter 300 ml/g nicht.

Die in Schritt a) eingesetzte Mischung enthält die Stärke vorzugsweise in einem Gewichtsbereich von 45 bis 80 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung.

Der Begriff "einteilig" soll zur Abgrenzung gegenüber den zweiteiligen Kapseln verstanden werden, welche durch Stecken und/oder Verkleben zweier Kapselteile mit übereinandergelegten Aussenkanten erzeugt werden. Die einteilige Kapselhülle kann gänzlich ohne Nahtstelle oder aber, wenn aus Formteilen gebildet, mit verschweisster Nahtstelle, ausgebildet sein.

Der Begriff „Weichkapsel“ ist als Produkt der in der Literatur aufgeführten gängigen kontinuierlichen und halbkontinuierlichen, 1-Schritt-Herstellungsverfahren für einteilige Kapseln zu verstehen. Er dient dabei weniger zur Differenzierung des Weichmachergehaltes, da auch Hartkapseln, als Bezeichnung für zusammengefügte zweiteilige Kapseln, einen Weichmachergehalt von bis zu 12% bezogen auf die Gesamtmasse enthalten können.

Die Begriffe „thermoplastisch verarbeitbar, Schmelze und amorph“ werden definiert nach Römpf Chemie Lexikon, Hrsg: J. Falbe, M. Regitz, 9. Auflage, 1992, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Unter dem Begriff Stärke sollen native Stärken, sowie physikalisch und/oder chemisch modifizierte Stärken verstanden werden.

Für die in Schritt a) des erfindungsgemäßen Verfahrens eingesetzte Mischung sind alle Stärken, unabhängig von der Pflanze aus der sie gewonnen werden, geeignet. In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich um Stärke, deren Amylopektinengehalt über 50% bezogen auf das Gesamtgewicht der wasserfreien Stärke liegt. Als für das Verfahren bevorzugt haben sich physikalisch und/oder chemisch modifizierte Kartoffelstärken erwiesen.

Für die vorliegende Erfindung sind jedoch im weitesten Sinne alle Polyglucane, d.h. 1.4 und/oder 1.6 Poly- $\alpha$ -D-glucane und/oder Abmischungen zwischen diesen geeignet.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Stärke eine hydroxypropylierte Stärke. Der Substitutionsgrad (DS = degree of substitution) ist dabei im Bereich von 0.01 bis 0.5, vorzugsweise im Bereich von 0.05 bis 0.25 und noch bevorzugter im Bereich von 0.1 bis 0.15. Insbesondere handelt es sich um hydroxypropylierte Kartoffelstärke.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei der Stärke um vorverkleisterte Stärke. Oberhalb einer für jede Stärkeart typischen Temperatur tritt in wässrigen Stärkesuspensionen nach Erreichen eines Höchstquellungsgrades "Lösung" der Stärkekörner ein, d.h. irreversible Desintegration der Stärkekörner. Dieser Vorgang wird auch als "Verkleisterung" bezeichnet. Die Verkleisterung, d.h. die irreversible Quellung der Stärkekörner bei höherer Temperatur bis zum 40-fachen des ursprünglichen Volumens beruht auf einer allmählichen Wasserauf-

nahme und Lösung von Wasserstoffbrücken-Bindungen, die eine weitere Hydratation bis zur völligen Desintegration des Stärkekorn-Gefüges ermöglicht.

Die Überführung der Stärke enthaltenden Mischung in den thermoplastischen, vorzugsweise homogenisierten Zustand in Schritt a), ebenso wie die danach folgenden Verarbeitungsschritte b) und c), müssen unter Bedingungen erfolgen, die einen unkontrollierten Abbau der Amylose- und Amylopektinmoleküle zu kurzen Bruchstücken verhindern.

Es muss das Zusammenwirken aller Verarbeitungsparameter wie z.B. Temperatur, Druck, Verweilzeit und Knetleistung, während der Schritte a) bis c) berücksichtigt werden, um einen weitgehenden Abbau der Stärkemoleküle zu verhindern. So kann z.B. auch bei relativ hohen Temperaturen ein weitgehender Abbau der Stärkemoleküle vermieden werden, wenn die Verweilzeiten der Stärke enthaltenden Masse bei diesen Temperaturen klein gehalten wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform übersteigt die Temperatur der Masse in der ersten und gegebenenfalls zweiten Verarbeitungseinrichtung, sowie beim Herstellen des Materialstranges 160°C, bevorzugt 140°C, noch bevorzugter 120°C und am vorteilhaftesten 90°C nicht. Bei 160°C sollte insbesondere auch der Aufschlussvorgang in Schritt a) in weniger als 5 Minuten, bevorzugt weniger als 3 Minuten abgeschlossen sein.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform überschreitet die in die Masse durch das Kneten eingebrachte Energie zur Erzeugung einer thermoplastisch verarbeitbaren homogenisierten Masse in Schritt a) bis c) 0,3 kWh/kg, bevorzugt 0,2 kWh/kg und noch bevorzugter 0,175 kWh/kg nicht.

Die Überführung in den thermoplastisch verarbeitbaren Zustand bewirkt eine irreversible Quellung der Stärkekörner, was eine Voraussetzung dafür ist, dass die Masse in den homogenen Zustand überführt werden kann bzw. auch nach dem Abkühlen homogenisiert vorliegt. Durch die Schritte a) bis c) wird weiterhin eine Masse erzeugt, in der auch im wesentlichen keine kristallinen Bereiche in der Stärke mehr vorhanden sind. Kristalline Bereiche führen im Materialstrang zu Stippenbildung, d.h. zu Inhomogenitäten, die sich besonders dann nachteilig auswirken, wenn der Materialstrang in Schritt c) ein extrudierter Film ist. Mit "im wesentlichen keine kristallinen Bereiche" soll gemeint sein, dass diese soweit zerstört sind, dass eine Beeinträchtigung der bezüglich der Umformung relevanten physikalischen Parameter des extrudierten Materials nicht auf das Vorhandensein kristalliner Bereiche zurückgeführt werden kann.

Unter dem Begriff "homogene Masse/Material" bzw. "homogenisierte Masse/Material" soll somit ein Material oder eine Masse verstanden werden, die an jeder Stelle im Material die im wesentlichen gleichen physikalische Eigenschaften (Parameter) aufweist. Zu geringfügigen Abweichungen kann es an den jeweiligen Material- oder Formteilloberflächen durch Aufnahme von Luftfeuchtigkeit kommen. Homogen bzw. homogenisiert liegt die Masse dann vor, wenn unter dem Mikroskop die Anzahl der noch sichtbaren Stärkekörner im Schnitt unter einem Prozent liegt. Dazu wird die Masse im thermoplastischen Zustand abgekühlt, in dünne Scheiben geschnitten und unter dem Lichtmikroskop analysiert.

Eine homogenisierte Masse/Material wird erhalten unter Überführen der Mischung in den erweichten oder sogar flüssigen Zustand, der in einen thermoplastisch verarbeitbaren Zustand resultiert. Der Grossteil der die Mischung ausmachenden Komponenten (Stärke, organischer Weichmacher, Gleit- und Formtrennmittel) kann dabei

im geschmolzenen Zustand vorliegen und bei genügend langer Stand- und/oder Misch (Knet-)dauer wird die Masse an jeder Stelle der Schmelze die im wesentlichen gleichen Eigenschaften oder chemische Zusammensetzung haben (homogene Masse). Dieser homogene Zustand wird auch bei und nach Abkühlen des thermoplastischen Zustands beibehalten. Es treten keine Entmischungsvorgänge ein. Dies sorgt für gleichmässige mechanische Eigenschaften des Formkörpers bei Raumtemperatur.

Der Staudinger-Index  $[\eta]$  oder auch Grenzviskosität steht innerhalb einer polymerhomologen Reihe mit der Molmasse, dem Gewichtsmittel der Molekulargewichtsverteilung, in folgendem Zusammenhang

$$[\eta] = K \times M^{\alpha}$$

wobei  $\alpha$  ein von der Molekül-Gestalt abhängiger Exponent und der K-Wert eine von der gelösten Substanz und vom Lösungsmittel abhängige Konstante ist. Der Staudinger-Index ist innerhalb der polymerhomologen Reihe um so grösser, je grösser das Molekulargewicht des Polymeren bei ansonsten unveränderten Parametern ist. Eine Ermittlung der absoluten Molekulargewichte kann die Messung des Staudinger-Index nicht leisten.

Die Bestimmung von absoluten Molekularmassen bei Stärken ist bekanntermassen überaus schwierig und das Ergebnis ist sehr stark abhängig von der verwendeten Messmethode. Dies gilt um so mehr, je verzweigter die Moleküle sind. Die Ergebnisse der absoluten Molekularmassenbestimmung ist deshalb auch für Amylopektin bzw. amylopektinhaltige Stärke mit einem hohen Unsicherheitsgrad versehen. Da die absolute Molekularmassenbestimmung darüber hinaus sehr teuer ist, liefert die Messung des Staudinger-Index schnellere, verlässlichere und dem Zweck angepasstere Werte.

Ohne eine erschöpfende Erklärung zu liefern, wird vermutet, dass sich in erster Linie der Polymerisationsgrad der Amylopektinmoleküle in der eingesetzten Stärke für die Elastizität und damit für eine möglichst hohe Bruchdehnung des in Schritt d) erzeugten Materialstranges verantwortlich zeigt. Eine hohe Bruchdehnung ist insbesondere für einen bahnförmigen Film, der im Rotary-Die-Verfahren zu einer Weichkapsel geformt werden soll, von grosser Bedeutung.

Es besteht die Vorstellung, dass zusätzlich zur inhärenten Elastizität der Stärkegele, die bei genügendem Polymerisationsgrad der sie konstituierenden Amylopektinmoleküle sowieso gegeben ist, auch eine Art "Stärke-Netzwerk" entstehen kann, das durch Verschlingung und Verhakung der Amylopektinmoleküle aufgebaut wird, und durch Verzweigungen des Moleküls unterstützt wird. Aber auch Amylosemoleküle können bei genügend hohem Polymerisationsgrad, an diesem "Stärke-Netzwerk" partizipieren. Auch die chemische Substitution der Stärkehydroxylgruppen unter Ether-, Ester-, Vinyl- und Acetalbildung können vorteilhaft sein, da sie die Ausbildung von Stärkenetzwerken fördern.

Schritt d) und Schritt e) erfolgt unter Bedingungen, die einen weiteren Abbau der Amylose- und Amylopektinmoleküle vermeiden. Der in Schritt d) oder e) erhaltene Formkörper weist damit den im wesentlichen gleichen Polymerisationsgrad der Stärke auf, der die Schritte a) bis c) bewirkt haben.

Das Vorhandensein dieser Netzwerke und möglicherweise auch das Vorhandensein von analytisch nicht nachweisbaren und auch in Form von Stippenbildung nicht sichtbaren Nanokristallen (analog Weich-PVC) ist anscheinend für das Auftreten eines Gummplateaus verantwortlich. Das Young'sche Elastizitätsmodul E amorpher,

nicht vernetzter Polymere und insbesondere von linearen Polymeren, fällt normalerweise nach dem Durchlaufen des Bereichs der Glasübergangstemperatur mit steigender Temperatur nahezu linear bis auf 0°C ab. Die Polymere verhalten sich bei genügend hoher Temperatur wie eine Flüssigkeit. Das Charakteristikum eines Gummiplateaus ist demgegenüber, dass die mechanischen Eigenschaften wie das Young'sche Elastizitätsmodul E, die Bruchdehnung  $\epsilon_B$ , die maximale Festigkeit  $\sigma_m$ , etc. über eine längere Temperaturspanne annähernd konstant und nahezu unabhängig von der Temperatur bleiben. Ein Gummiplateau ist normalerweise nur bei vernetzten (chemischen Vernetzung) Polymeren zu beobachten (vgl. *Introduction to Polymers*, Hrsg. R. J. Young, P. A. Lovell, Chapman und Hall, London, 2. Auflage 1991, Seite 344/345). Unerwarteterweise weisen die Massen der vorliegenden Erfindung trotz Ausbleiben einer dreidimensionalen chemischen Vernetzung ein Gummiplateau auf.

Vor diesem Hintergrund können auch die vorteilhaften Eigenschaften eines 1.4 und 1.6 Polyglukans, das mit kurzen linearen Ketten von 1.4 Polyglukanen kokristallisiert sind, verstanden werden. Durch die Kokristallisierung entstehen zum einen weitere Verzweigungen, die sich auf das Ausbilden eines Netzwerkes positiv auswirken und zum anderen nicht sichtbare Nanokristalline-Bereiche. Bevorzugt werden als 1.4 und 1.6 Polyglukanen Amylopektine eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen und mit dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltenen Massen zeigen im Temperaturbereich von etwa 20°C bis ca. 80°C mechanische Eigenschaften, wie z. B.  $\epsilon_B$ ,  $\sigma_m$ , E, die im Wesentlichen unabhängig von der Temperatur sind. Das Gummiplateau ist für das Umformen und Füllen der Filme in gefüllte Formkörper von ausschlaggebender Bedeutung. So weist

das Young'sche Elastizitätsmodul E des erfindungsgemässen Stärke enthaltenden Films im Augenblick des Umformens und Befüllens im Rotary-Die-Prozess maximal 2 MPa, bevorzugt maximal 1 MPa auf. Mit anderen Worten, der Film darf dem Fülldruck des Füllmaterials, der letztendlich die Ausformung der Kapselhülle im Rotary-Die-Prozess bewirkt, bei dem durch die Maschine gegebenen Auflagedruck des Füllkeils nicht einen solchen Widerstand entgegensetzen, dass das Füllmaterial zwischen Film und Füllkeil herausläuft. Es ist eben die Temperaturabhängigkeit von  $\epsilon_B$  und  $\sigma_m$  zwischen 40°C und 90°C, die die Verarbeitbarkeit der aus diesen Massen hergestellten Filme zu Weichkapseln im Rotary-Die-Verfahren ermöglicht.

Der Umformungsvorgang des Materialstranges zu einem Formkörper, insbesondere die Umformung eines extrudierten Films in eine einheitliche Weichkapsel mit den in der Technik bekannten Verfahren, erfordert Bruchdehnungen des Materialstranges, insbesondere des Films von mindestens 100% im Bereich von 40°C bis 90°C bevorzugt von 60°C bis 80°C. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Bruchdehnung des Materialstranges, insbesondere Films, mindestens 160% und noch bevorzugter mindestens 240%.

Die Festigkeit  $\sigma_m$  des Materialstranges, insbesondere des daraus hergestellten Formkörpers muss bei 25°C und 60% relativer Luftfeuchtigkeit wenigstens 2 MPa betragen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist  $\sigma_m$  grösser oder gleich 3.5 MPa und noch bevorzugter grösser oder gleich 5 MPa. Dieser Wert gewährleistet bei Raumtemperatur eine genügende Stabilität der Kapselhülle (Verpackung, Lagerung, Transportsicherheit und Gebrauch).

Das Befüllen erfolgt jedoch bei erhöhter Temperaturen des Filmes, die einen Fülldruck von nicht mehr als 2 MPa notwendig

macht. Dies ist mit einem Young'schen Elastizitätsmodul E von kleiner oder gleich 2 MPa bei Verkapselungstemperatur (40°C bis 90°C) bei der vorliegenden Masse gegeben. Dies wurde bei den Ausführungen zum Gummiplateau bereits erläutert.

Der Gesamtweichmachergehalt der in Schritt a) eingesetzten Mischung beträgt mindestens 12 Gew.% bezogen auf das Gewicht der wasserfreien Stärke. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Gehalt des Weichmachers in einem Bereich von 30 Gew.% bis 60 Gew.% und noch bevorzugter in einem Bereich von 38 Gew.% bis 55 Gew.%.

Durch die erfindungsgemäße Prozessführung gelingt der weitgehende Ausschluss stark abgebauter Oligomere der Stärke. Dies erlaubt hohe Gesamtmengen an Weichmachern in die Masse einzuarbeiten. Die bei den Homogenisierungsmethoden des bisherigen Standes der Technik entstehenden Oligomere entfalten ebenfalls weichmachende Wirkung und die Einarbeitung grosser Mengen an Weichmacher wäre nicht möglich.

Bevorzugt werden solche Weichmacher eingesetzt, die einen Löslichkeitsparameter von gleich oder  $> 16,3 \text{ (MPa)}^{1/2}$  aufweisen. Die organischen Weichmacher werden ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyalkoholen, organischen Säuren, Aminen, Säureamiden und Sulfoxiden. Bevorzugt sind Polyalkohole. Aber auch Wasser wirkt als Weichmacher und bildet damit einen Teil des Gesamtweichmachergehalts. Der Wassergehalt der in Schritt a) eingesetzten Mischung liegt in einem Bereich von 6 bis 30Gew.% bezogen auf die Gesamtmasse.

Der Wasseranteil der in Schritt a) eingesetzten Mischung kann im erfindungsgemäßen Verfahren in Schritt b) oder c) gezielt ver-

ändert werden. Die physikalischen Parameter, die vom Wassergehalt abhängen, können so Veränderungen unterworfen werden.

Der in Schritt a) eingesetzten Mischung kann je nach erforderlichen Eigenschaften des in d) und e) resultierenden Formkörpers noch mindestens ein Zuschlagstoff in einem Gewichtsbereich von 3,5 Gew.% bis 15 Gew.%, bevorzugt von 5 Gew.% bis 8 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung zugesetzt werden. Die Zuschlagstoffe werden ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Carbonaten und Hydrogencarbonaten der Alkali- und Erdalkalionen, weitere Zerfallshilfen, Füllstoffe, Farbstoffe, Antioxidantien, physikalisch und/oder chemisch modifizierte Biopolymere insbesondere Polysaccharide und pflanzliche Polypeptide.

Opazität der homogenisierten Masse wird z.B. bevorzugt mit dem Zusatz von Titaniumdioxid als Füllstoff erreicht.

Als Zerfallshilfe, für einen schnellen Zerfall der Kapselhülle werden bevorzugt Calciumcarbonat und Amylasen zugesetzt.

Die Gruppe der physikalisch und/oder chemisch modifizierten Biopolymere umfasst Cellulose, insbesondere teilhydroxypropylierte Cellulose, Alginate, Carrageenan, Galactomannane, Glucomannane, Casein.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die in Schritt a) eingesetzte Mischung zusätzlich ein internes Gleit- und Formtrennmittel, welches ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Lecithinen, Mono-, Di- oder Triglyceriden von Speisefettsäuren, Polyglycerinester der Speisefettsäuren, Polyethylenglycolester der Speisefettsäuren, Zuckerester der Speisefettsäuren und Speisefettsäuren.

Das Gleit- und Formtrennmittel ist in der Mischung bevorzugt in einem Bereich von 0 bis 4 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung enthalten. Vorzugsweise wird es der Mischung in 0,5 bis 2 Gew.% und noch bevorzugter in 0,8 bis 1,5 Gew.% zugesetzt. Vorteilhaft ist das Gleit- und Formtrennmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycerinmonostearat und Lecithin.

Unter Speisefettsäuren werden die als Säurekomponenten der Triglyceriden natürlicher Fette vorkommenden Monocarbonsäuren verstanden. Sie weisen eine gerade Anzahl von C-Atomen auf und haben ein unverzweigtes Kohlenstoffgerüst. Die Kettenlänge der Fettsäuren variiert von 2 bis 26 C-Atomen. Eine grosse Gruppe der Fettsäuren sind gesättigte Fettsäuren.

Die Stärkemasse kann im thermoplastisch verarbeitbaren Zustand in Schritt c) mittels Breitschlitzdüse zu einem Stärkefilm bzw. Stärkeband extrudiert werden. Die Masse kann jedoch auch aus dem thermoplastisch verarbeitbaren Zustand ungeformt, abgekühlt, getrocknet und zu einem lagerfähigen (unter Feuchtigkeitsabschluss) Granulat verarbeitet werden. Dieses Granulat steht für eine spätere Verarbeitung zur Verfügung. Optional können der zu Granulaten verarbeiteten Masse auch nur ein Anteil der notwendigen Gleit- bzw. Formtrennmittel, Weichmacher und Zuschlagstoffe zugefügt werden. Es kann z.B. auf die Zugabe der tierischen und/oder pflanzlichen Fette zur Vermeidung unerwünschter Farbeffekte in der ersten Verarbeitungseinrichtung verzichtet werden und diese erst beim Wiederaufschmelzen des Granulates in der zweiten Verarbeitungseinrichtung zumischen.

Die extrudierten Bänder werden nun entweder direkt weiterverarbeitet oder gegebenenfalls zur Lagerung unter Verwendung von Kunststofffolien als Zwischenschicht auf Rollen aufgewickelt.

Als geeignetstes Folienmaterial hat sich dabei Polyethylen erwiesen.

Der mittels des erfindungsgemässen Verfahrens erhaltene Stärkefilm kann insbesondere für Herstellung von Weichkapseln auf allen in der Technik bekannten Anlagen zur Herstellung einteiliger Kapseln verarbeitet werden. Als besonders geeignet haben sich kontinuierliche Anlagen und insbesondere der Rotary-Die-Prozess erwiesen. Die Kapselwand wird dabei aus zwei vorab aus einem Stärkefilm herausgestanzten Formmteilhälften unter Wärmewirkung bevorzugt grösser oder gleich 50°C verschweisst. Zwei "endlose Stärkefilme" werden durch zwei benachbarte, in gegenläufigem Sinn rotierenden Rollen oder Walzen mit Aussparungen geführt. Während der Stärkefilm durch den Fülldruck der Füllmasse in die Aussparung gepresst und somit die Kapselhälften geformt werden, wird die pump- und spritzbare Kapselfüllung mittels eines Ventils exakt dosiert und über einen Füllkeil in den Einzugsinkel der Formwalzen eingebbracht. Die Form und Grösse der Kapsel ist somit abhängig von den geometrischen Abmessungen der Aussparungen in den Walzen und dem eindosierten Füllvolumen.

Konsequenterweise soll unter dem Begriff Kapsel deshalb nicht nur die typischen Kapselformen verstanden werden, sondern auch jede andere mögliche Form von "Hüllen", wie z.B. Kugeln, Kissen und Figuren. Bis heute existieren zahlreiche Weiterentwicklungen und Abweichungen von diesem grundlegenden Prinzip.

Die mittels des erfindungsgemässen Stärkefilms hergestellten einteiligen Kapselhüllen können zusätzlich beschichtet werden, z.B. um die Freisetzung von Wirksubstanzen zu verzögern.

Die Coextrusion, Beschichtung und das Laminieren des erfindungsgemässen Stärkefilms mit Materialien, deren filmbildende Eigen-

schaft auf synthetischen und/oder natürlichen Polymeren beruht, verschafft zusätzlich Möglichkeiten bestimmte Eigenschaften der Kapselhülle durch eine Mehrschichtfolie zu gestalten.

Insbesondere lässt sich durch den mehrschichtigen Aufbau eine Stärkefolie herstellen, die auf der Innenseite eine gut schweißbare Beschichtung aufweist, während die Aussenseite derart beschichtet wird, dass eine Retardwirkung des Zerfalls der Kapsel eintritt.

Teil der vorliegenden Erfindung ist weiterhin eine homogenisierte, Stärke enthaltende Masse, welche mindestens eine im wesentlichen amorphe Stärke enthält, die vorzugsweise in einem Gewichtsbereich von 45 bis 80 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse vorliegt, die Masse enthält weiterhin Wasser, mindestens einen organischen Weichmacher in einem Anteil von mindestens 12 Gew.% bezogen auf das Gewicht der wasserfreien Stärke; wobei der Staudinger-Index der Stärke in der homogenisierten Masse mindestens 40 ml/g beträgt.

Bevorzugt ist ein Staudinger-Index der Stärke von mindestens 50ml/g, noch bevorzugter mindestens 80 ml/g. Besonders bevorzugt ist ein Staudinger-Index der Stärke von grösser oder gleich 100 ml/g. Noch bessere Eigenschaften werden erhalten mit einem Staudinger-Index der Stärke von grösser oder gleich 130 ml/g . Der Staudinger Index der Stärke darf 1000 ml/g, bevorzugt 700 ml/g und noch bevorzugter 300 ml/g nicht überschreiten.

Vorteilhaft wird eine Stärke mit einem Amylopektin gehalt von grösser oder gleich 50 Gew.% bezogen auf das Gewicht der wasserfreien Stärke eingesetzt.

Der Gehalt an organischen Weichmachern liegt vorteilhaft im Bereich von 30 Gew.% bis 60 Gew.%, bevorzugt in einem Bereich von 38 Gew.% bis 55 Gew.% und noch bevorzugter in einem Bereich von 40 bis 50 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse.

Bezüglich der Ausführungsformen der Weichmacher, Stärke und Zusatzstoffe wird auf die entsprechenden Ausführungen zum Verfahren verwiesen.

In einer besonderen Ausführungsform enthält der Formkörper einen Wassergehalt von maximal 15 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse.

Wenn die Masse als Film ausgebildet ist und für die Herstellung von einteiligen Kapselhüllen im Rotary-Die-Prozess herangezogen werden soll, ist eine Bruchdehnung bei Verkapselungstemperatur von 40°C bis 90°C von mindestens 100% erforderlich, bevorzugt liegt die Bruchdehnung jedoch bei mindestens 160% und noch bevorzugter mindestens 240%.

Der Formkörper, insbesondere die aus dem Film gebildete Weichkapselhülle hat bei 25°C und 60% relativer Luftfeuchtigkeit eine Festigkeit von  $\sigma_m$ , bevorzugt mindestens 3,5MPa und noch bevorzugter mindestens 5 MPa.

Teil der Erfindung sind weiterhin Formkörper, welche aus der erfindungsgemässen Masse hergestellt werden.

Weiterhin Teil der Erfindung ist eine einteilige Kapselhülle, welche Stärke mit einem Staudinger-Index von mindestens 40 ml/g, bevorzugt von mindestens 50 ml/g und noch bevorzugter von mindestens 80ml/g enthält. Besonders vorteilhaft ist eine Kapsel mit

einem Staudinger-Index der Stärke von 100 ml/g und noch besser einen Staudinger-Index von 130ml/g.

Die erfindungsgemässen Massen eignen sich gut für die Herstellung von Mehrkammer- bzw. Zweikammerkapseln wie sie z. B. in WO 00/28976 beschrieben sind. Da der Wassergehalt des Filmes bzw. der Filme gering eingestellt werden kann, treten in den fertigen getrockneten Kapseln, insbesondere in den die Kammern bildenden Trennwänden, nahezu keine Spannungen auf, was die Stabilität der Mehrkammerkapsel im Vergleich zu Mehrkammer-Weichgelatinekapseln wesentlich erhöht.

Beispielsweise lassen sich Zweikammerkapseln realisieren, deren eine Kammer mit Pulver oder Granulat gefüllt ist und deren andere Kammer eine Flüssigkeit enthält

Der Formkörper, insbesondere die Kapselhülle hat eine Dicke im Bereich zwischen 0,1 und 2 mm bevorzugt zwischen 0,2 und 0,6 mm.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform besteht der Formkörper, insbesondere die Weichkapselhülle aus einem mehrlagigen Film. Mindestens zwei der Filme haben eine unterschiedliche chemische Zusammensetzung.

Abgesehen von der Herstellung einschichtiger Kapselhüllen kann die thermoplastisch verarbeitbare Stärkeschmelze auch zur Herstellung jeglicher anderer Art von Formkörper insbesondere Verpackungsmaterialien verwendet werden. Im thermoplastischen Zustand ist die Masse verarbeitbar, insbesondere extrudierbar.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung in vorrichtungsmässiger Hinsicht ist in den Figuren dargestellt und wird nachstehend genauer beschrieben. Es zeigen:

Figur 1 die Bruchdehnung  $[\varepsilon_b]$  einer Stärke enthaltenden Masse in Abhängigkeit des Staudinger-Index  $[\eta]$ ,

Figur 2 eine stark schematisierte Darstellung einer Füll- und Formstation im Rotary-Die-Verfahren, und

Figur 3 die symbolische Darstellung eines Doppel-Schneckenextruders mit den darin herrschenden Temperaturverhältnissen,

Figur 4 zeigt das Young'sche Elastizitätsmodul E [MPa] einer erfindungsgemässen Stärke enthaltenden, homogenisierten Masse in Abhängigkeit von der Temperatur (konditioniert 50% relative Luftfeuchtigkeit).

Die Messung der Bruchdehnung und des Young'schen Elastizitätsmoduls E erfolgt nach DIN-Norm 53455 bzw. DIN EN ISO 527-1 bis ISO 527-3. Die Bruchdehnungsmessung erfolgt nach dieser DIN Norm bei der entsprechenden Verkapselungstemperatur.

Die Messung des Staudinger-Index  $[\eta]$  erfolgt analog der DIN-Norm: DIN 51562-1 bis 51562-4. Allerdings musste nun der Weichmachergehalt der Proben und sein Einfluss auf die Durchlaufzeiten im Ubbelohde-Viskosimeter berücksichtigt werden. Hierzu wurde zuerst der Einfluss des Weichmachergehalts auf die Durchflusszeit  $t_0$  bestimmt, mittels der erhaltenen Eichgeraden konnten dann die Durchflusszeiten  $t_{\text{weichg}}$  bei einem beliebigen Weichmachergehalt entsprechend

$$t_{\text{weichg}} = t_0 \cdot (1,00002 + 0,00238 \cdot c_{\text{Weichg}})$$

berechnet werden, wobei  $c_{Weichg}$  die vorliegende Konzentration Weichmacher in mg/ml ist. Die für die abgebauten Stärken bestimmten Staudinger-Index sind zusammen mit den mechanischen Eigenschaften der zugehörigen Proben in der Tabelle 1 aufgeführt.

Die Herstellung der Proben, welche in Figur 1 den Zusammenhang zwischen Bruchdehnung und Staudinger-Index demonstrieren erfolgt folgendermassen:

Stärke	56,2 bis 56,9 Gew.%
Glycerin:	41,8 Gew.% bezogen auf den Gehalt der wasserfreien Stärke
Wasser:	1,3 - 2,0 Gew.% bezogen auf das Gesamtgew. der Mischung

Die Mischungen wurden im Brabender-Kneter bei 160rpm und einer Knetzeit von jeweils 15 min bei variablen Knettemperaturen von 110°C, 160°C, 200°C, 220°C und 235°C homogenisiert.

Figur 1 zeigt die Abhängigkeit der Bruchdehnung der Stärke enthaltenden Masse vom Staudinger-Index der Stärke. Aus Figur 1 und dazugehöriger Tabelle 1 ist ersichtlich, dass mit zunehmender Temperatur im Brabender-Kneter der Staudinger-Index der Stärke abnimmt, d.h. bei ansonsten unveränderter Zusammensetzung und unveränderten Prozessparametern (einzige Variable ist die Temperatur) nimmt der Abbaugrad der Stärke zu. 97% Bruchdehnung wird bei einem Staudinger-Index von 82,8 ml/g erreicht. Danach läuft die Bruchdehnung mit zunehmendem Wert des Staudinger-Index asymptotisch einem Grenzwert von ca. 105% zu.

Der Anfangswert des Staudinger-Index, d.h. der Wert ab dem ein merklicher Anstieg der Bruchdehnung beobachtet wird, ist unab-

hängig vom Weichmacheranteil und einzig abhängig vom Molekulargewichtsmittel der Stärkemoleküle bzw. den entsprechenden Staudinger-Index. Bei geringerem Anteil des Weichmacheranteils verläuft die Kurve insgesamt flacher, d.h. zu tieferen Bruchdehnungen verschoben.

Auch wenn der Staudinger-Index der Gesamtmasse gemessen wird, ist der Wert des Index im wesentlichen nur abhängig vom Polymerisationsgrad der Stärke. Der Wert des Staudinger-Index ist im wesentlichen unabhängig von den übrigen Komponenten der Masse (bzw. ihr geringer Einfluss kann rechnerisch berücksichtigt werden).

Die maximale Festigkeit  $\sigma_m$  wurde analog DIN-Norm 53455 bzw. DIN EN ISO 527-1 bis ISO 527-3 bestimmt. Auch  $\sigma_m$  zeigt eine Abhängigkeit vom Staudinger-Index, d.h. Abbaugrad der Stärke. Je geringer der Staudinger-Index bei ansonsten unveränderten Bedingungen, desto geriner  $\sigma_m$ .

Die insgesamt mit 1 bezeichnete Füll- und Formstation in Figur 2 weist für die Verkapselung auf an sich bekannte Weise ein Formwalzenpaar 6, 6' auf, wobei in den Oberflächen der Formwalzen, die zur Formung der Kapseln erforderlichen Ausnehmungen angeordnet sind. Im Einzugszwickel des Formwalzenpaars ist ein Füllkeil 5 angeordnet, durch den mittels einer Förderpumpe 4 das Füllgut eingebracht werden kann. Beim vorliegenden Ausführungsbeispiel besteht die Kapselhülle aus zwei Schichten mit verschiedenen Materialeigenschaften, welche durch die beiden Stärkefilme 7a, 7a' einerseits und 7b, 7b' andererseits gebildet werden. Diese beiden Stärkefilme werden in den Schneckenextrudern 2a, 2a' und 2b, 2b' aufbereitet und über Umlenkwalzen 3 unmittelbar und mit gleicher Fördergeschwindigkeit dem Einzugszwickel des Formwal-

zenpaars 6, 6' zugeführt. Die Schneckenextruder sind dabei unmittelbar neben der Füll- und Formstation und gegebenenfalls auf dem gleichen Maschinengestell angeordnet.

Die Stärkefilme werden zwischen dem Formwalzenpaar zu einer einheitlichen Weichkapsel geformt und verschweisst, wobei sie das Füllgut einschliessen. Die einzelnen Kapseln 9 werden aufgefangen und allenfalls einem Trocknungsprozess zugeführt, während das verbleibende Filmskelett 8 evtl. durch Recycling wieder zu neuen Kapseln verarbeitet werden kann.

Die unmittelbare Anordnung des Extruders neben der Form- und Füllstation und die „inline“ Zuführung des extrudierenden Films in die Form- und Füllstation (ohne Zwischenlagerung) ist natürlich jederzeit möglich, also auch beim Herstellen einschichtiger Kapselhüllen (gängiges Rotary-Die-Verfahren)

Figur 3 zeigt stark vereinfacht einen Doppelschneckenextruder 10, der im vorliegenden Fall aus zwölf einzelnen Gehäuseblöcken 1 - 12 zusammengesetzt ist. Die Gehäuseblöcke sind von links nach rechts durchgehend nummeriert. Jeder Gehäuseblock lässt sich mit einem separaten Regelkreis elektrisch heizen und/oder mit ventilgesteuerten Zuflüssen mit Kaltwasser kühlen. Außerdem können einzelne Blöcke mit Anschlussstutzen versehen sein, wie nachstehend noch erläutert wird. Im vorliegenden Fall handelt es sich um einen gleichdrehenden, engkämmenden Doppelschneckenextruder, wobei der Durchmesser einer Schnecke 44 mm beträgt. Die Länge der gesamten Schneckenwelle beträgt 2'112 mm, was einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 48 entspricht. Am Ende des Extruders wird das Material über eine Düse 14 ausgetragen. Diese Düse kann beispielsweise zwölf Lochbohrungen von 2 mm Durchmesser aufweisen. Es wäre dabei denkbar, für die Granulatherstellung die einzelnen Materialstränge heiß abzuschlagen

und dann einem Fluidbetttrockner zuzuführen. An der Düse 14 könnte aber auch unmittelbar ein fertiger Materialfilm abgezogen werden.

An den Schnecken 12 sind an geeigneten Stellen Knetscheiben 13 von unterschiedlicher Konfiguration angeordnet, um eine möglichst homogene Knetung der Materialmischung zu erreichen. Der Block 1 ist wassergekühlt und mit einem Pulvereinzug 15 versehen. Der Block 2 ist geschlossen während am Block 3 eine Einspritzdüse 16 für eine Flüssigdosierung in den Knetraum angeordnet ist. Im Übergangsbereich der Blöcke 2 und 3 sind feine neutrale Knetscheiben 13 angeordnet. Die Blöcke 4 bis 6 sind wiederum geschlossen, wobei an Block 5 breite, neutrale und rückfördernde Knetscheiben vorgesehen sind. Block 7 verfügt über eine Anschlussleitung 17, die mit einer Unterdruckquelle verbunden ist. An Block 8 ist wiederum ein Pulvereinzug 18 angeordnet und die Schnecke mit feinen, neutralen und oder fördernden Knetscheiben versehen. Block 9 verfügt ebenfalls über eine Einspritzdüse 19, während Block 10 geschlossen ist. Die Schnecke im Block 10 verfügt dagegen über breite, neutrale und rückfördernde Knetscheiben. Block 11 hat eine weitere Abzuleitung 20, die mit einer Unterdruckquelle oder mit der Atmosphäre verbunden sein kann. Block 12 ist geschlossen, die Schnecke dort verfügt jedoch über mittlere, fördernde Knetscheiben.

Unterhalb der schematischen Förderschnecke ist eine Temperaturkurve aufgezeichnet. Die einstellbare Temperaturnauigkeit beträgt +/- 3°C. Bei den angegebenen Temperaturen handelt es sich um die Blocktemperatur, die nicht zwingend mit der Temperatur in der Schmelze identisch sein muss. Die Temperatur in der Schmelze wird ersichtlicherweise noch durch andere Parameter beeinflusst, insbesondere durch die Drehzahl der Schnecke. Bei der Extrusion ist es deshalb erforderlich, diesen Gegebenheiten Rechnung zu

tragen und die verstellbaren Größen derart aufeinander abzustimmen, dass optimale Materialeigenschaften erzielt werden.

Bei dem anhand dieser Figur beschriebenen Ausführungsbeispiel wird eine Drehzahl von 340 Umdrehungen pro Minute (rpm) gefahren. Der gesamte Durchsatz beträgt ca. 34,3 kg/h und die Energieaufnahme beträgt ca. 0,175 kWh/kg. An dem auf 20°C gehaltenen Block 1 wird 20 kg/h (ca. 60%) Stärkepulver zudosiert. Das Pulver wird mit Schubkanten eingezogen und den auf 100°C geheizten Blöcken 2 und 3 zugeführt. Bei Block 3 erfolgt eine Zudosierung von 11 kg/h (ca. 30%) Glycerin mit einem Arbeitsdruck von mindestens 10 bar über eine gravimetrische Kolbenpumpe. In den geschlossenen Blöcken 4 bis 6 ist die Temperatur bis auf 140°C erhöht. Bei Block 7 ist ein Unterdruck von 800 mbar angelegt, wobei ca. 6% Wasser abgehen. Die Temperatur ist jetzt wieder auf 110°C zurückgenommen. Bei Block 8 erfolgt eine Zufuhr von 1,4 kg/h (ca. 10%) Kalziumcarbonat. Gegebenenfalls kann an Block 9 1,9 kg/h (ca. 5 bis 8%) Glycerin zudosiert werden. Der Arbeitsdruck beträgt ebenfalls mindestens 10 bar. Falls dieser Anschluss nicht benötigt wird, ist er mit einem Blindstopfen verschlossen. Bei Block 11 ist wiederum ein Unterdruck angelegt, wobei ca. 2 bis 4% Wasser abgehen. Gegebenenfalls genügt aber auch eine nur atmosphärische Belüftung.

Die Temperatur der Schmelze darf an keiner Stelle des Extruders 160°C überschreiten, weil sonst ein thermischer Abbau der Stärke einsetzt. Weiter gilt, dass die thermische Veränderung der Stärke um so geringer ausfällt, je kürzer die Schmelze einer hohen Temperatur ausgesetzt wird. Zwischen Temperatursteuerung und Materialdurchsatz muss daher ein optimales Verhältnis hergestellt werden.

In Figur 4 ist die Temperaturabhängigkeit des Young'schen Elastizitätsmoduls E illustriert. Die Zusammensetzung der Prüflinge entspricht Beispiel 2 (durchgezogene Linie). Im Vergleich dazu ist das theoretische Temperaturverhalten eines Thermoplasten ähnlicher Glasübergangstemperatur dargestellt. Während das E-Modul des „normalen“ Thermoplasten (gestrichelte Linie) rasch linear auf Null abfällt, ist bei den Prüflingen das E-Modul in einem Bereich von 40°C bis ca. 70°C nahezu unabhängig von der Temperatur. Dieses Verhalten ist unter anderem auch verantwortlich für die vorteilhaften Eigenschaften der vorliegenden Erfindung.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachstehenden Beispiele weiter erläutert:

#### Beispiel 1

Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 30, Werner & Pfleiderer) werden die folgenden Komponenten kontinuierlich dosiert und in den thermoplastisch verarbeitbaren Zustand überführt.

Stärke:	7,7 kg/h
Lecithin:	0,147 kg/h
Glycerin-Monostearat:	0,147 kg/h
Glycerin (99,5 Reinheit)	4,47 kg/h
Calciumcarbonat, gefällt	1.0 kg/h

Wobei bei einer Schneckendrehzahl von 180 rpm unter folgenden Bedingungen extrudiert wird (siehe Figur 2):

Block 1:	25°C
Block 2 und 3:	100°C
Block 4 bis 6:	140°C

Block 7 bis 9:	110°C
Block 10 bis 12:	110°C
Düse:	110°C

Bezogen auf die wasserfreie Stärke entspricht dies einem Glyceringehalt von 38,77%. Bezogen auf das wasserfreie Endprodukt resultieren folgende Anteile:

Lecithin:	1,11%
Glycerin-Monostearat:	1,11%
Stärke (wasserfrei):	55,15%
CaCO <sub>3</sub> :	7,76%
Glycerin	34,87%

Spezifische Energieaufnahme bei der Extrusion: 0,275 kWh/kg

Der extrudierte Film eignet sich zur Herstellung von Formkörpern jeglicher Art und ist besonders vorteilhaft für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen im Rotary-Die-Prozess.

Die Stärke in der nach diesem Beispiel erhaltenen Masse hat einen Staudinger-Index von 107.2 ml/g ± 5% und der extrudierte Film hat eine Bruchdehnung bei Verkapselungstemperatur von 102% ± 10%.

#### Beispiel 2

Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 30, Werner & Pfleiderer) werden die folgenden Komponenten kontinuierlich dosiert und in den thermoplastisch verarbeitbaren Zustand überführt.

Stärke:	7,7 kg/h
Lecithin:	0,147 kg/h
Glycerin-Monostearat:	0,147 kg/h

Glycerin (99,5% Reinheit): 4,67 kg/h

Wobei bei einer Schneckendrehzahl von 260 rpm unter denselben Bedingungen wie in Beispiel 1 extrudiert wird.

Im Block 4 kann alternativ ein Vakuum angelegt werden, um überschüssiges Wasser (aus dem Stärkepulver) abzuziehen (z.B. 800 mbar).

Bezogen auf die wasserfreie Stärke entspricht dies einem Glyceringehalt von 39,81%. Bezogen auf das wasserfreie Endprodukt resultieren folgende Anteile:

Lecithin:	1,18%
Glycerin-Monostearat:	1,18%
Stärke (wasserfrei):	58,81%

Der extrudierte Film eignet sich zur Herstellung von Formkörpern jeglicher Art und ist besonders vorteilhaft für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen im Rotary-Die-Prozess.

Die Stärke in der nach diesem Beispiel erhaltenen Masse hat einen Staudinger-Index von 115,6 ml/g ± 5% und der extrudierte Film hat eine Bruchdehnung bei Verkapselungstemperatur von 107% ± 10%.

#### Beispiel 3:

Über einen Zweiwellenextruder (Typ ZSK 235, Krupp, Werner & Pfleiderer) werden folgende Komponenten kontinuierlich dosiert und in den thermoplastisch verarbeitbaren Zustand überführt:

Alle Angaben in Gewichts-%:

Stärke:	57.88%
Lecithin:	1.06%
Glycerin Monostearat:	1.06%
Glycerin (Reinheit 98%):	3.64%
Sorbitolsirup (enthalten 30% Wasser)	36.36%

wobei unter folgenden Einstellungen produziert wurde:

Schneckendrehzahl des Zweiwellenextruders = 150 U/min

In den Blöcken 7 und 10 wurde über eine Vakuumpumpe ein Druck von 400 mbar angelegt, um überschüssiges Wasser (das v.a. über den Feuchtegehalt der Stärke und des Sorbitolsirups in den Prozess eingebracht wird) abzuziehen.

Blocktemperaturen:

Block 1:	20°C
Block 2 & 3:	110°C
Block 4 & 5:	140°C
Block 6 & 7:	120°C
Block 8 & 9:	110°C B
Block 10-12	100°C
Düse:	95°C

Die spezifische Energieaufnahme bei der Extrusion betrug 0.195 kWh/kg.

Bezogen auf das wasserfreie Endprodukt ergibt das folgende Zusammensetzung (alle Angaben in Gewichtsprozent):

Stärke (wasserfrei):	61.25%
Lecithin:	1.31%
Glycerin Monostearat:	1.32%
Glycerin:	4.44%

Sorbitol: 31.69%

Der extrudierte Film eignet sich zur Herstellung von Formkörpern jeglicher Art und ist besonders vorteilhaft für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen im Rotary-Die-Prozess.

Die Stärke in der nach diesem Beispiel erhaltenen Masse hat einen Staudinger-Index von 92.5 ml/g  $\pm$  5% und der extrudierte Film hat eine Bruchdehnung bei Verkapselungstemperatur von 188%  $\pm$  10%.

Beispiel 4:

Extrusionsbedingungen wie in Beispiel 3 und folgenden Dosierungen:

Über einen Zweiwellenextruder (Typ ZSK 25, Krupp, Werner & Pfleiderer) werden folgende Komponenten kontinuierlich dosiert und in den thermoplastisch verarbeitbaren Zustand überführt:

Alle Angaben in Gewichts-%:

Stärke: 58.92%

Glycerin Monostearat: 1.08%

Glycerin (Reinheit 98%): 3.64%

Sorbitolsirup (enthaltend 30% Wasser): 36.36%

Die spezifische Energieaufnahme bei der Extrusion betrug 0.265 kWh/kg.

Bezogen auf das wasserfreie Endprodukt ergibt das folgende Zusammensetzung (alle Angaben in Gewichtsprozenten):

Stärke (wasserfrei):	62.46%
Glycerin Monostearat:	1.35%
Glycerin:	4.44%
Sorbitol:	31.75%

Der extrudierte Film eignet sich zur Herstellung von Formkörpern jeglicher Art und ist besonders vorteilhaft für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen im Rotary-Die-Prozess.

Die Stärke in der nach diesem Beispiel erhaltenen Masse hat einen Staudinger-Index von 128.3 ml/g  $\pm$  5% und der extrudierte Film hat eine Bruchdehnung bei Verkapselungstemperatur von 156%  $\pm$  10%.

Beispiel 5:

Extrusionsbedingungen wie in Beispiel 3 und folgenden Dosierungen:

Über einen Zweiwellenextruder (Typ ZSK 25,m Krupp, Werner & Pfleiderer) werden folgende Komponenten kontinuierlich dosiert und in den thermoplastisch verarbeitbaren Zustand überführt:

Alle Angaben in Gewichts-%:

Stärke:	62.95%
Glycerin Monostearat:	1.15%
Glycerin (Reinheit 98%):	8.28%
Sorbitol (30% Wassergehalt)	27.61%

Die spezifische Energieaufnahme bei der Extrusion betrug 0.295 kWh/kg.

Bezogen auf das wasserfreie Endprodukt ergibt das folgende Zusammensetzung (alle Angaben in Gewichtsprozenten):

Stärke (wasserfrei):	65.17%
Glycerin Monostearat:	1.40%
Glycerin:	9.89%
Sorbitol:	23.54%

Der extrudierte Film eignet sich zur Herstellung von Formkörpern jeglicher Art und ist besonders vorteilhaft für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen im Rotary-Die-Prozess.

Die Stärke in der nach diesem Beispiel erhaltenen Masse hat einen Staudinger-Index von 79.3 ml/g  $\pm$  5% und der extrudierte Film hat eine Bruchdehnung bei Verkapselungstemperatur von 203%  $\pm$  10%.

Beispiel 6:

Extrusionsbedingungen wie in Beispiel 3 und folgenden Dosierungen:

Über einen Zweiwellenextruder (Typ ZSK 25, Krupp, Werner & Pfleiderer) werden folgende Komponenten kontinuierlich dosiert und in den thermoplastisch verarbeitbaren Zustand überführt:

Alle Angaben in Gewichts-%:

Stärke:	55.80%
Glycerin Monostearat:	1.02%
Glycerin (Reinheit 98%):	3.93%
Sorbitolsirup (enthaltend 30% Wasser):	19.63%
Maltitolsirup (enthaltend 25% Wasser):	19.63%

Die spezifische Energieaufnahme bei der Extrusion betrug 0.225 kWh/kg.

Bezogen auf das wasserfreie Endprodukt ergibt das folgende Zusammensetzung (alle Angaben in Gewichtsprozenten):

Stärke (wasserfrei):	58.73%
Glycerin Monostearat:	1.26%
Glycerin:	4.76%
Sorbitol:	17.01%
Maltitol:	18.23%

Der extrudierte Film eignet sich zur Herstellung von Formkörpern jeglicher Art und ist besonders vorteilhaft für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen im Rotary-Die-Prozess.

Die Stärke in der nach diesem Beispiel erhaltenen Masse hat einen Staudinger-Index von 74.8 ml/g  $\pm$  5% und der extrudierte Film hat eine Bruchdehnung bei Verkapselungstemperatur von 184%  $\pm$  10%.

Beispiel 7:

Extrusionsbedingungen wie in Beispiel 3 und folgenden Dosierungen:

Über einen Zweiwellenextruder (Typ ZSK 25, Krupp, Werner & Pfleiderer) werden folgende Komponenten kontinuierlich dosiert und in den thermoplastisch verarbeitbaren Zustand überführt:  
Alle Angaben in Gewichts-%:

Stärke:	59.88%
Glycerin Monostearat:	1.10%

Glycerin (Reinheit 98%)	3.55%
Sorbitolsirup (mit hohem Anteil von hydrierten Oligosaccheriden)	17.74%
Sorbitol (enthaltend 30% Wasser)	17.74%

Die spezifische Energieaufnahme bei der Extrusion betrug 0.185 kWh/kg.

Bezogen auf das wasserfreie Endprodukt ergibt das folgende Zusammensetzung (alle Angaben in Gewichtsprozenten):

Stärke (wasserfrei):	63.38%
Glycerin Monostearat:	1.37%
Glycerin:	4.33%
Sorbitol:	15.46%
Sorbitol mit hohem Anteil von hydrierten Oligosacchariden	15.46%.

Der extrudierte Film eignet sich zur Herstellung von Formkörpern jeglicher Art und ist besonders vorteilhaft für die Herstellung einteiliger Kapselhüllen im Rotary-Die-Prozess.

Die Stärke in der nach diesem Beispiel erhaltenen Masse hat einen Staudinger-Index von 88.1 ml/g ± 5% und der extrudierte Film hat eine Bruchdehnung bei Verkapselungstemperatur von 240% ± 10%.

**Tab. 1: Die mechanischen Eigenschaften der Stärkesilme mit 41,8% Glycerin in Abhängigkeit des Staudinger-Index [ $\eta$ ]**

T <sub>B</sub> °C	H <sub>2</sub> O %	[ $\eta$ ] ml/g	d mm	$\sigma_m$ MPa	$\varepsilon_b$ %
110	1.77	160.5	0.72	7.0 +/- 0.3	107 +/- 6
140	1.80	139.9	0.65	6.8 +/- 0.4	106 +/- 18
160	1.55	127.9	0.64	6.3 +/- 0.4	99 +/- 5
180	1.54	115.6	0.64	6.9 +/- 0.2	107 +/- 9
220	1.66	82.8	0.73	4.8 +/- 0.4	97 +/- 23
200	1.55	59.2	0.61	4.9 +/- 0.5	69 +/- 23
235	1.30	51.5	0.87	9.0 +/- 0.7	22 +/- 24

**Patentansprüche**

1. Verfahren zum Herstellen eines Stärke enthaltenden Formkörpers, insbesondere einer Weichkapsel mit einteiliger Kapselhülle, gekennzeichnet durch folgende Schritte

- a) Überführung einer Mischung enthaltend mindestens eine Stärke vorzugsweise in einem Gewichtsbereich von 45 bis 80 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung, Wasser, und mindestens einen organischen Weichmacher unter Erhitzen und Kneten in eine thermoplastisch verarbeitbare, vorzugsweise homogenisierte, Masse in einer ersten Verarbeitungseinrichtung;
- b) gegebenenfalls Herstellen eines lagerfähigen Zwischenproduktes, insbesondere eines Granulates, nach Abkühlen der in Schritt a) erhaltenen Masse und nachfolgendes Erhitzen des Zwischenproduktes in eine thermoplastisch verarbeitbare Masse in einer zweiten Verarbeitungseinrichtung;
- c) Herstellen wenigstens eines Materialsstranges, insbesondere eines extrudierten Films, am Ausgang der ersten oder gegebenenfalls zweiten Verarbeitungseinrichtung,
- d) Umformen des Materialstranges zu einem Formkörper in einem kontinuierlichen oder intermittierenden Formverfahren;
- e) gegebenenfalls Trocknen des Formkörper,

dadurch gekennzeichnet, dass die Schritte a) bis c) derart durchgeführt werden, dass in Schritt d) der Staudinger-Index der Stärke in der den Materialstrang bildenden Masse einen Wert von nicht weniger als 40 ml/g, bevorzugt mindestens 50 ml/g und noch bevorzugter mindestens 80 ml/g aufweist.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die im Schritt a) eingesetzten Mischung zusätzlich ein internes Gleit- oder Formtrennmittel enthält, welches ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Lecithinen, Mono-, Di- oder Triglyceriden der Speisefettsäuren, insbesondere Glycerinmonostearat, Polyglycerinester der Speisefettsäuren, Polyethylenester der Speisefettsäuren, Zuckester der Speisefettsäuren und Speisefettsäuren, Pyrrolidonen.
3. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an organischem Weichmacher mindestens 12 Gew.% bezogen auf das Gewicht der wasserfreien Stärke ist, bevorzugt in einem Bereich von 30 Gew.% bis 60 Gew.% und noch bevorzugter in einem Bereich von 38 Gew.% bis 55 Gew.% liegt.
4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur der Masse in den Schritten a) bis c) 160°C, bevorzugt 120°C und noch bevorzugter 90°C nicht übersteigt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die in die Masse durch Kneten eingebrachte Energie in den Schritten a) bis c) 0,3 kWh/kg, bevorzugt 0,2 kWh/kg und noch bevorzugter 0,175 kWh/kg nicht übersteigt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens das Aufschmelzen in der ersten Verarbeitungseinrichtung in einem gleichdrehenden Doppel-Schnecken-Extruder erfolgt und dass einzelne Abschnitte des Extruders bezogen auf die Längsrichtung der Schnecken auf unterschiedliche Temperaturen geheizt werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) der Materialstrang als flach geführter Film extrudiert wird, welcher mit Zwischenlagen von antihäftendem Material, vorzugsweise als Rollen gelagert und zu einem späteren Zeitpunkt zu Formteilen, insbesondere Kapselhüllen, geformt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Umformen in Schritt d) zwei homogene Materialfilme umfasst, welche in einem üblichen Verkapselfungsprozess, insbesondere im Rotary-Die-Verfahren, zu Weichkapseln mit einer einteiligen Kapselhülle geformt werden, wobei das Zusammenfügen von Kapselhüllteilen und das Füllen der Kapselhülle in einem Arbeitsschritt erfolgt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) ein Film schlauchförmig extrudiert wird, der Schlauch zuerst geschlitzt und als flach geführtes Band in Schritt d) weiterverarbeitet wird.
10. Formkörper, insbesondere einteilige Weichkapselhülle, hergestellt nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9.
11. Homogenisierte, Stärke enthaltende Masse, enthaltend vorzugsweise mindestens 45 Gew.% einer amorphen Stärke mit einem Amylopektингehalt von vorzugsweise grösser oder gleich 50 Gew.% bezogen auf das Gewicht der wasserfreien Stärke, Wasser, mindestens einen organischen Weichmacher in einem Anteil von mindestens 12 Gew.% bezogen auf das Gewicht der wasserfreien Stärke, dadurch gekennzeichnet, dass der Wert des Staudinger-Index  $[\eta]$  der Stärke in der homogenisierten

Masse mindestens 40 ml/g, bevorzugt mindestens 50 ml/g und noch bevorzugter mindestens 80 ml/g beträgt.

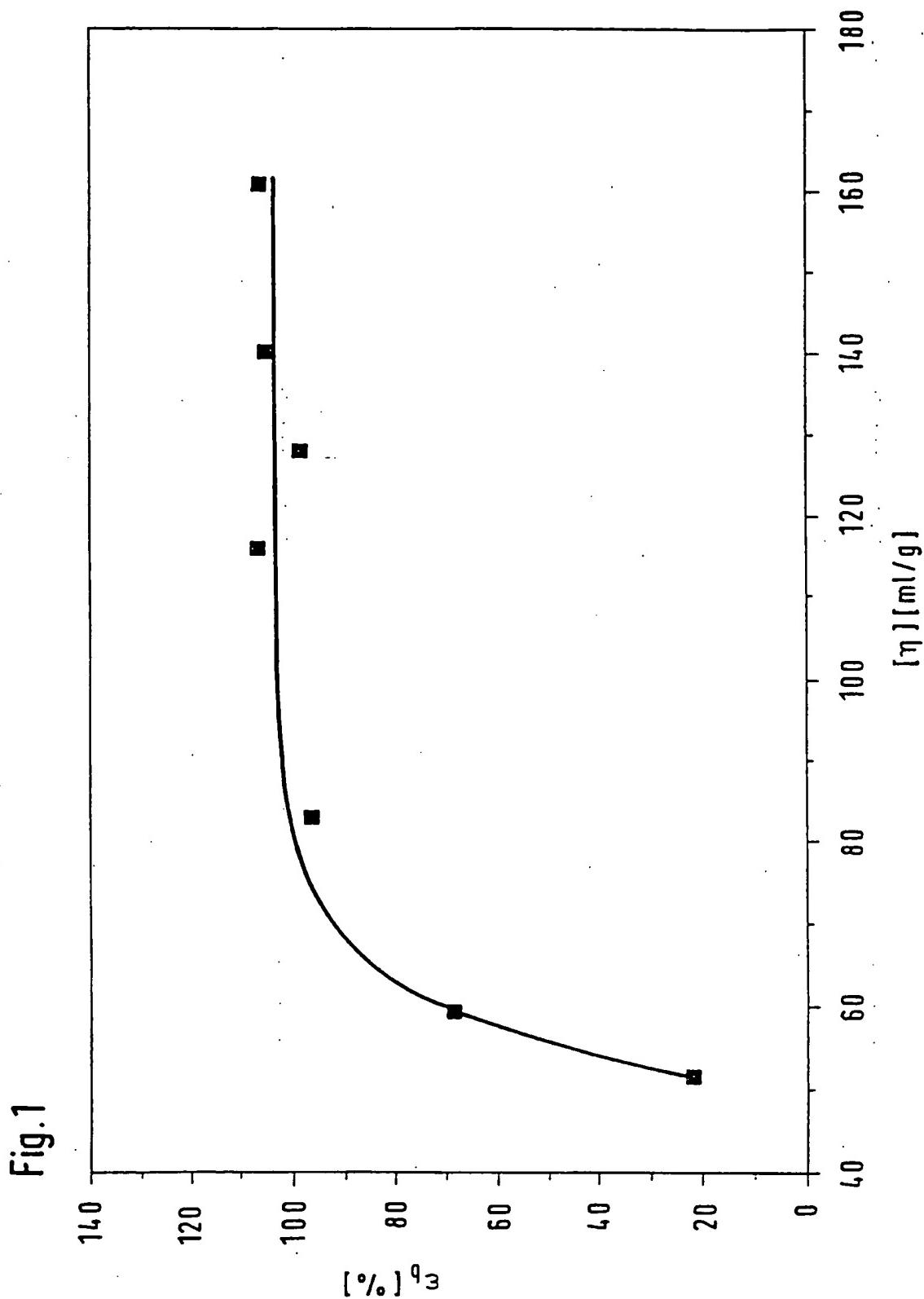
12. Masse gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Masse zusätzlich mindestens ein Gleit und Entformmittel enthält, welches ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Lecithinen, Mono-, Di- und Triglyceriden von Speisefettsäuren, insbesondere Glycerinmonostearat, Polyglycerinestern der Speisefettsäuren, Polyethylenestern der Speisefettsäuren, Zuckertestern der Speisefettsäuren und Speisefettsäuren.
13. Masse nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Weichmacher ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Polyalkoholen, insbesondere Glycerin, organischen Säuren, Hydroxysäuren, Aminen, Säureamiden, Sulfoxiden und Pyrrolidonen.
14. Masse gemäss einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Masse zusätzlich mindestens einen Zuschlagstoff in einem Gewichtsbereich von 3,5 Gew.% bis 15 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse enthält, bevorzugt von 5 Gew.% bis 8 Gew.%, wobei der Zuschlagstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Carbonaten und/oder Hydrogencarbonaten der Alkali- und/oder Erdalkalionen, bevorzugt Kalziumcarbonat, Amylasen, weiteren Zerfallshilfen, Farbstoffen, Konservierungsmitteln, Antioxidantien, physikalisch und/oder chemisch modifizierten Biopolymeren und pflanzlichen Polypeptiden.
15. Masse gemäss einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an organischem Weichmacher mindestens 12 Gew.% bezogen auf das Gewicht der wasserfreien Stärke ist, bevorzugt in einem Bereich von 30 Gew.% bis 60

Gew.% und noch bevorzugter in einem Bereich von 38 Gew.% bis 55 Gew.% liegt.

16. Formkörper, insbesondere einteilige Weichkapselhülle, bestehend aus einer Masse gemäss einem der Ansprüche 11 bis 15.
17. Formkörper, insbesondere Weichkapselhülle, gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper bei Temperaturen zwischen 40°C und 90°C eine Bruchdehnung von mindestens 100%, bevorzugt von mindestens 160% und noch bevorzugter von mindestens 240% aufweist.
18. Formkörper nach einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper bei 25°C und 60% relativer Luftfeuchtigkeit eine Festigkeit  $\sigma_m$  von mindestens 3,5 MPa bevorzugter von 5 MPa aufweist.
19. Formkörper nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper eine Weichkapsel ist und dass die Kapselhülle eine Dicke im Bereich zwischen 0,1 und 2 mm bevorzugt zwischen 0,2 und 0,6 mm aufweist.
20. Formkörper gemäss einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper einen mehrlagigen Film enthält und dass mindestens zwei der Filme eine unterschiedliche chemische Zusammensetzung aufweisen.
21. Formkörper gemäss einem der Ansprüche 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper eine Mehrkammerkapsel mit einteiliger Kapselhülle ist, wobei die Mehrkammerkapsel mindestens eine Trennwand aufweist, um mindestens zwei abgeschlossene Kompartimente in der Kapsel geschaffen werden.

22. Vorrichtung zum Herstellen einer Weichkapsel aus einer Masse nach einem der Ansprüche 11 bis 14 in einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19; bestehend aus einer einteiligen Kapselhülle und einem Kapselinhalt, wobei die Kapselhülle in einem Formverfahren aus mindestens zwei bahnförmigen Filmen an einer Füll- und Formstation geformt und mit einem Kapselinhalt versehen wird, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens zwei bahnförmige Filme in je einem neben der Füll- und Formstation angeordneten Extruder herstellbar sind, wobei die bahnförmigen Filme unmittelbar in die Füll- und Formstation zur Herstellung der Weichkapsel einführbar sind.
23. Stärkekapsel bestehend aus einer enteiligen Kapselhülle und einem Kapselinhalt, dadurch gekennzeichnet, dass die in der Kapselhülle enthaltene Stärke einen Staudinger-Index von nicht weniger als 40ml/g aufweist, bevorzugt von mindestens 50 ml/g und noch bevorzugter von 80 ml/g.
24. Verwendung eines Stärke enthaltenen Films mit einem Young'schen Elastizitätsmodul E von kleiner oder gleich 2MPa und einer Bruchdehnung von wenigstens 100% in einem Temperaturbereich von 40°C bis 90°C zur Herstellung von Weichkapseln im Rotary-Die Prozess.

1/3



2 / 3

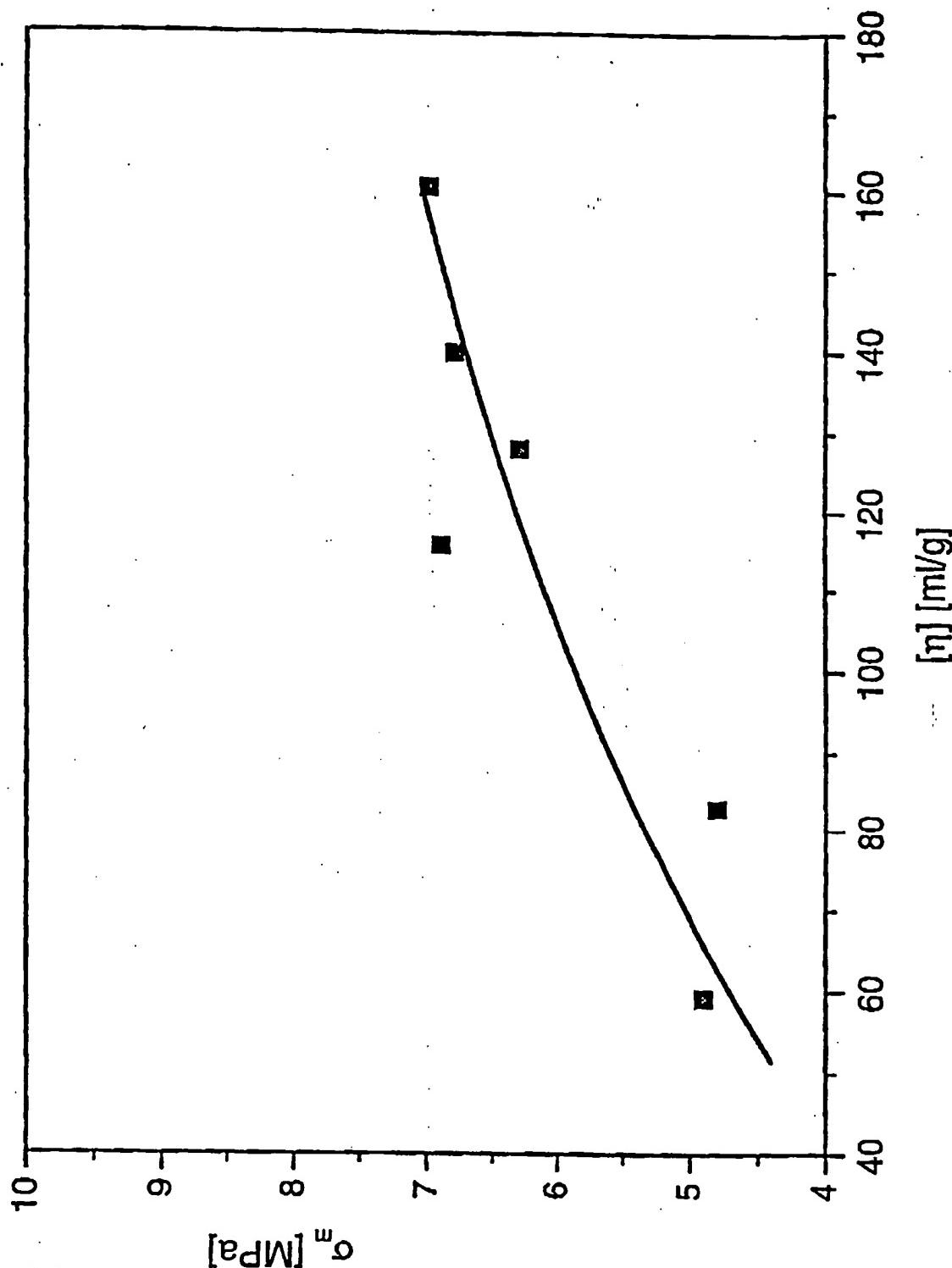


Fig. 2

3 / 3

Fig.3

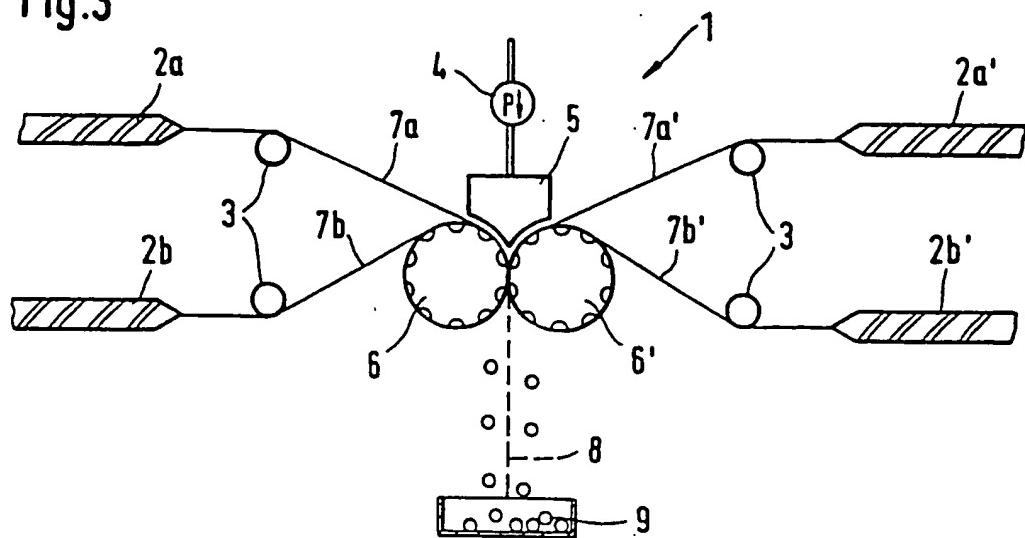
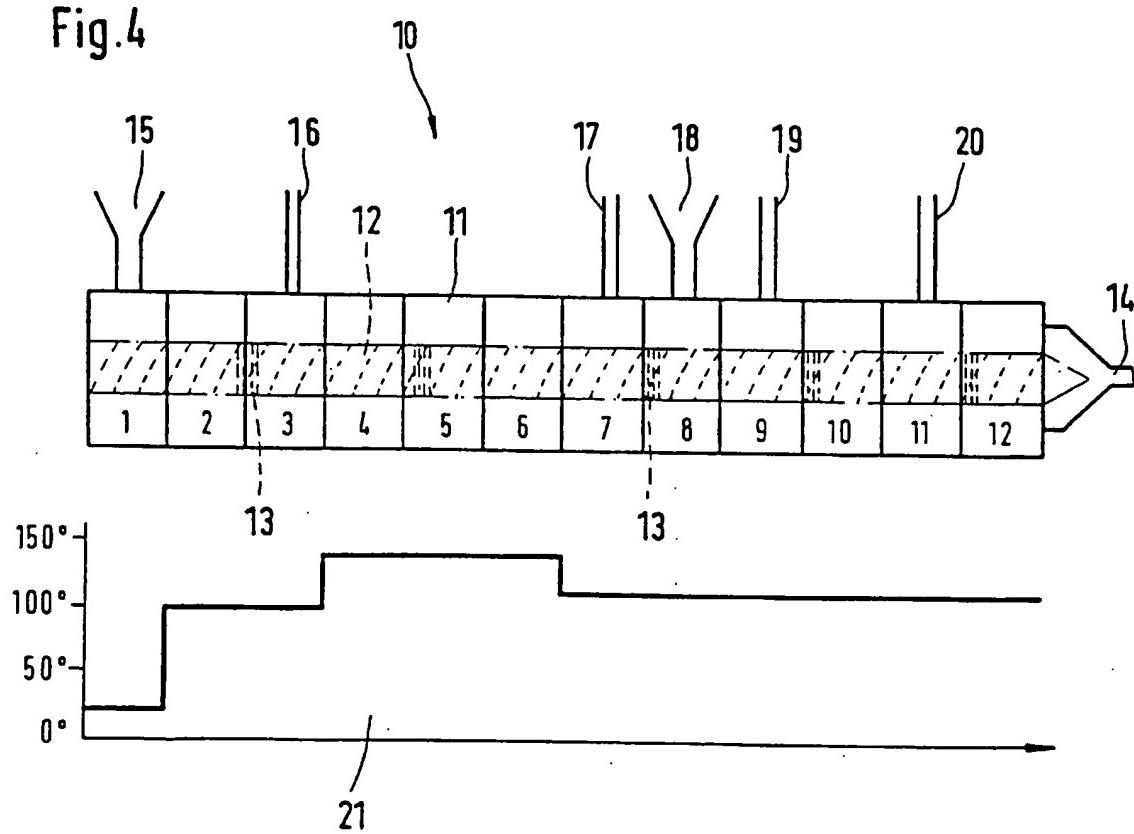


Fig.4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00616

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 04408 A (WARNER-LAMBERT) 19 March 1992 (1992-03-19) claims ---	1-24
A	WO 92 09274 A (R.P.SCHERER) 11 June 1992 (1992-06-11) claims examples ---	11-24
A	GB 2 190 093 A (WARNER-LAMBERT) 11 November 1987 (1987-11-11) claims ---	11-24
A	WO 97 35537 A (BIOPROGRESS TECHNOLOGY) 2 October 1997 (1997-10-02) cited in the application claims --- -/-	1-24



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2001

Date of mailing of the international search report

09/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarpioni, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH 00/00616

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 90 14938 A (GOODMAN FIELDER WATTIE AUSTRALIA) 13 December 1990 (1990-12-13) cited in the application claims ---	1-24
A	WO 90 05161 A (I.TOMKA) 17 May 1990 (1990-05-17) cited in the application claims ---	1-24
A	EP 0 304 401 A (WARNER-LAMBERT) 22 February 1989 (1989-02-22) cited in the application claims ---	1-24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00616

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9204408	A 19-03-1992	AT 149545 T AU 648109 B AU 8526191 A CA 2072116 A CN 1059346 A DE 69124983 D DE 69124983 T DK 500885 T EP 0500885 A ES 2103003 T GR 3023469 T IE 912954 A JP 5502267 T NO 921687 A NZ 239477 A PT 98770 A,B		15-03-1997 14-04-1994 30-03-1992 01-03-1992 11-03-1992 10-04-1997 16-10-1997 25-08-1997 02-09-1992 16-08-1997 29-08-1997 11-03-1992 22-04-1993 29-04-1992 28-04-1993 31-08-1992
WO 9209274	A 11-06-1992	AU 9145691 A DE 69127456 D DE 69127456 T DK 559827 T EP 0559827 A ES 2107527 T US 5554385 A		25-06-1992 02-10-1997 02-01-1998 15-12-1997 15-09-1993 01-12-1997 10-09-1996
GB 2190093	A 11-11-1987	CH 669201 A BE 1000461 A DE 3712029 A FR 2598148 A IT 1205824 B JP 1974582 C JP 7000711 B JP 63010644 A		28-02-1989 13-12-1988 12-11-1987 06-11-1987 31-03-1989 27-09-1995 11-01-1995 18-01-1988
WO 9735537	A 02-10-1997	AU 726280 B AU 2168597 A BR 9708352 A CA 2250397 A CZ 9803079 A EP 0889710 A JP 2000515397 T NO 984472 A		02-11-2000 17-10-1997 04-01-2000 02-10-1997 17-02-1999 13-01-1999 21-11-2000 28-09-1998
WO 9014938	A 13-12-1990	AU 627589 B AU 5736590 A AT 126477 T CA 2054202 A DE 69021728 D DE 69021728 T DK 474705 T EP 0474705 A KR 168680 B KR 184845 B NO 179616 B US 5314754 A		27-08-1992 07-01-1991 15-09-1995 02-12-1990 21-09-1995 18-01-1996 27-12-1995 18-03-1992 20-03-1999 15-05-1999 05-08-1996 24-05-1994
WO 9005161	A 17-05-1990	AT 121432 T AU 620934 B		15-05-1995 27-02-1992

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00616

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9005161 A		AU 4427989 A BR 8907146 A CA 2001587 A CN 1042370 A, B DE 58909191 D DK 152290 A EP 0397819 A FI 101229 B GR 89100694 A, B HU 56122 A HU 210587 B IE 66735 B JP 7064952 B JP 3502113 T KR 9505508 B MX 169636 B NO 176401 B US 5362777 A	28-05-1990 13-02-1991 03-05-1990 23-05-1990 24-05-1995 02-07-1990 22-11-1990 15-05-1998 31-12-1990 29-07-1991 29-05-1995 07-02-1996 12-07-1995 16-05-1991 24-05-1995 15-07-1993 19-12-1994 08-11-1994
EP 304401 A	22-02-1989	GB 2208651 A AT 102236 T AU 602110 B AU 2068188 A BR 8803404 A CA 1328711 A CN 1031314 A, B DE 3888046 D DE 3888046 T DK 171316 B ES 2051888 T FI 883720 A, B, HU 52130 A, B IE 61041 B IL 87397 A JP 1097615 A JP 1878814 C JP 6006307 B KR 130073 B MX 169930 B NO 303394 B NZ 225779 A PH 27063 A PL 274156 A PT 88231 A, B SU 1612999 A US 5405564 A YU 154488 A ZA 8805889 A	12-04-1989 15-03-1994 27-09-1990 23-02-1989 28-02-1989 26-04-1994 01-03-1989 07-04-1994 07-07-1994 02-09-1996 01-07-1994 19-02-1989 28-06-1990 07-09-1994 15-01-1992 17-04-1989 07-10-1994 26-01-1994 07-04-1998 02-08-1993 06-07-1998 26-06-1990 01-02-1993 02-05-1989 30-06-1989 07-12-1990 11-04-1995 28-02-1990 26-04-1989

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00616

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/48

Nach der Internationalen Patenklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 04408 A (WARNER-LAMBERT) 19. März 1992 (1992-03-19) Ansprüche ---	1-24
A	WO 92 09274 A (R.P.SCHERER) 11. Juni 1992 (1992-06-11) Ansprüche Beispiele ---	11-24
A	GB 2 190 093 A (WARNER-LAMBERT) 11. November 1987 (1987-11-11) Ansprüche ---	11-24
A	WO 97 35537 A (BIOPROGRESS TECHNOLOGY) 2. Oktober 1997 (1997-10-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-24
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

5. Februar 2001

09/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scaroni, U

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00616

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 90 14938 A (GOODMAN FIELDER WATTIE AUSTRALIA) 13. Dezember 1990 (1990-12-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-24
A	WO 90 05161 A (I.TOMKA) 17. Mai 1990 (1990-05-17) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-24
A	EP 0 304 401 A (WARNER-LAMBERT) 22. Februar 1989 (1989-02-22) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ----	1-24

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00616

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9204408 A	19-03-1992	AT 149545 T AU 648109 B AU 8526191 A CA 2072116 A CN 1059346 A DE 69124983 D DE 69124983 T DK 500885 T EP 0500885 A ES 2103003 T GR 3023469 T IE 912954 A JP 5502267 T NO 921687 A NZ 239477 A PT 98770 A,B	15-03-1997 14-04-1994 30-03-1992 01-03-1992 11-03-1992 10-04-1997 16-10-1997 25-08-1997 02-09-1992 16-08-1997 29-08-1997 11-03-1992 22-04-1993 29-04-1992 28-04-1993 31-08-1992
WO 9209274 A	11-06-1992	AU 9145691 A DE 69127456 D DE 69127456 T DK 559827 T EP 0559827 A ES 2107527 T US 5554385 A	25-06-1992 02-10-1997 02-01-1998 15-12-1997 15-09-1993 01-12-1997 10-09-1996
GB 2190093 A	11-11-1987	CH 669201 A BE 1000461 A DE 3712029 A FR 2598148 A IT 1205824 B JP 1974582 C JP 7000711 B JP 63010644 A	28-02-1989 13-12-1988 12-11-1987 06-11-1987 31-03-1989 27-09-1995 11-01-1995 18-01-1988
WO 9735537 A	02-10-1997	AU 726280 B AU 2168597 A BR 9708352 A CA 2250397 A CZ 9803079 A EP 0889710 A JP 2000515397 T NO 984472 A	02-11-2000 17-10-1997 04-01-2000 02-10-1997 17-02-1999 13-01-1999 21-11-2000 28-09-1998
WO 9014938 A	13-12-1990	AU 627589 B AU 5736590 A AT 126477 T CA 2054202 A DE 69021728 D DE 69021728 T DK 474705 T EP 0474705 A KR 168680 B KR 184845 B NO 179616 B US 5314754 A	27-08-1992 07-01-1991 15-09-1995 02-12-1990 21-09-1995 18-01-1996 27-12-1995 18-03-1992 20-03-1999 15-05-1999 05-08-1996 24-05-1994
WO 9005161 A	17-05-1990	AT 121432 T AU 620934 B	15-05-1995 27-02-1992

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00616

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9005161 A		AU 4427989 A BR 8907146 A CA 2001587 A CN 1042370 A, B DE 58909191 D DK 152290 A EP 0397819 A FI 101229 B GR 89100694 A, B HU 56122 A HU 210587 B IE 66735 B JP 7064952 B JP 3502113 T KR 9505508 B MX 169636 B NO 176401 B US 5362777 A	28-05-1990 13-02-1991 03-05-1990 23-05-1990 24-05-1995 02-07-1990 22-11-1990 15-05-1998 31-12-1990 29-07-1991 29-05-1995 07-02-1996 12-07-1995 16-05-1991 24-05-1995 15-07-1993 19-12-1994 08-11-1994
EP 304401 A	22-02-1989	GB 2208651 A AT 102236 T AU 602110 B AU 2068188 A BR 8803404 A CA 1328711 A CN 1031314 A, B DE 3888046 D DE 3888046 T DK 171316 B ES 2051888 T FI 883720 A, B, HU 52130 A, B IE 61041 B IL 87397 A JP 1097615 A JP 1878814 C JP 6006307 B KR 130073 B MX 169930 B NO 303394 B NZ 225779 A PH 27063 A PL 274156 A PT 88231 A, B SU 1612999 A US 5405564 A YU 154488 A ZA 8805889 A	12-04-1989 15-03-1994 27-09-1990 23-02-1989 28-02-1989 26-04-1994 01-03-1989 07-04-1994 07-07-1994 02-09-1996 01-07-1994 19-02-1989 28-06-1990 07-09-1994 15-01-1992 17-04-1989 07-10-1994 26-01-1994 07-04-1998 02-08-1993 06-07-1998 26-06-1990 01-02-1993 02-05-1989 30-06-1989 07-12-1990 11-04-1995 28-02-1990 26-04-1989